



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional la Raza

TESIS:

"Prevalencia y tipo neurofisiológico de neuropatía periférica clínica y subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Para obtener el grado de médico especialista en:

NEUROLOGIA

Presenta:

Dra. Pineda Venegas Andrea Samantha

ASESORES:

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dr. Humberto Juárez Jiménez



Ciudad de México 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Humberto Juárez Jiménez

Profesor Titular del Curso Universitario de Neurología (UNAM) del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Andrea Samantha Pineda Venegas

Médico Residente de la especialidad de Neurología. Sede Universitaria Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Universidad Nacional Autónoma de México.

Num. Registro CLIS: R-2015-3501-39

ÍNDICE

Parte	Página
Título	1
Autorización	2
Índice	3
Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Materiales y Métodos	14
Resultados	15
Discusión	21
Conclusiones	23
Referencias	24
Anexos	26
Abreviaturas, siglas y acrónimos	26
Lista de tablas	27
Lista de figuras	28

RESUMEN

Título: Prevalencia y tipo Neurofisiológico de Neuropatía periférica clínica y subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide

Objetivo: Conocer la prevalencia y tipo de neuropatía periférica en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) sintomáticos y asintomáticos en HECMN La Raza.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal–analítico, comparativo y prospectivo. Pacientes de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza (HECMNR) diagnosticados con AR (EULAR/ACR 2010), asintomáticos o con síntomas de afección a nervio periférico (parestesias, dolor, debilidad). Con estudio neurofisiológico . Análisis estadístico: estadística descriptivo, Chi cuadrada.

Resultados: 30 pacientes con AR, 15 asintomáticos y 15 con síntomas neurológicos (parestesias, dolor o debilidad). Edad promedio 50.4 ± 8.4 y 44.3 ± 13.1 años, respectivamente ($p=0.146$). Tiempo promedio de evolución de la AR, 3.8 ± 2.6 y 4.0 ± 5.2 meses, respectivamente. Síntomas: 100% parestesias, 20% dolor y 6.8% debilidad. Nervio peroneo neuropatía axonal en 33.3% pacientes sintomáticos y 0% asintomáticos ($p=0.028$, χ^2). Neuroconducción motora: Más frecuente neuropatía nervio mediano (Desmielinizante bilateral 14.3% pacientes sintomáticos y 26.7% asintomáticos). Neuroconducción sensitiva: más comúnmente afectado nervio sural (28.6%) en pacientes sintomáticos ($p=0.028$, χ^2). Prevalencia global de neuropatía: Asintomáticos 35.7% y 46.7% en sintomáticos. La mononeuropatía axonal motora fue la segunda neuropatía más frecuente: 7.1% sintomáticos y 13.3% de los pacientes asintomáticos.

Conclusiones: La prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con AR sintomáticos y asintomáticos es alta; más frecuente la neuropatía desmielinizante bilateral del mediano y mononeuropatía axonal motora. Resulta fundamental el tamizaje y la profilaxis de neuropatía periférica en el paciente con AR.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Neuropatía, mononeuropatía, polineuropatía, mononeuropatía múltiple, axonal, desmielinizante.

Abstract

Title: Prevalence and Neurophysiologic type of clinic and subclinic peripheral neuropathy in patients with Rheumatoid Arthritis.

Objective: Know the prevalence of peripheral neuropathy symptomatic and asymptomatic AR patients.

Methods: Transversal, Observational, analytic, comparative and prospective study. Patients of Rheumatology of Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza, Rheumatoid Arthritis diagnosis (EULAR/ACR 2010), with or without symptoms of peripheral nerve damage (paresthesias, pain, weakness). We performed neurophysiologic studies and use descriptive, inferencial analysis according the data. Significance for $p < 0.05$.

Results: 30 patients with Rheumatoid Arthritis were included, 15 asymptomatic and 15 symptomatic (paresthesias, pain and/or weakness). Age: 50.4 ± 8.4 y 44.3 ± 13.1 years respectively, AR evolution time 3.8 ± 2.6 y 4.0 ± 5.2 months respectively. Symptoms: 100% patients had paresthesias, 20% pain, and 6.8% weakness. Axonal neuropathy of Peroneal nerve 33.3% in symptomatic and 0% in asymptomatic ($p = 0.028$, χ^2). Motor Nerve conduction: Median Nerve neuropathy (Bilateral demyelinating neuropathy 14.3% symptomatics and 26.7% asymptomatic patients. Sensitive conduction study: Sural Nerve neuropathy (28.6%) in patients with neurological symptoms ($p = 0.028$, χ^2). Global prevalence of Neuropathy was 35.7% asymptomatic and 46.7% symptomatic patients. Axonal motor mononeuropathy is the second neuropathy in frequency (7.1% symptomatic and 13.3% asymptomatic patients).

Conclusion: There is high prevalence of Neuropathy in patients with Rheumatoid Arthritis, even in those asymptomatic. Most frequent bilateral Demyelinated Median Motor Nerve neuropathy and axonal motor mononeuropathy. Is fundamental to document and prevent the peripheral neuropathy in patients with Rheumatoid Arthritis even if they don't manifest clinical symptoms.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Neuropathy, Mononeuropathy, Polyneuropathy, Multiple Mononeuropathy, Axonal, Demyelinated.

1. INTRODUCCION

La afección del Sistema Nervioso Periférico es generalmente una manifestación debilitante de muchas enfermedades reumáticas, puede presentarse de varias formas. Reflejando la variedad de la fisiopatología de base, la mayoría de los pacientes tienden a presentar neuropatías multifocales dolorosas (vasculíticas generalmente) o sensitivas distales mucho más frecuentemente que neuropatías periféricas motoras (algunas veces vasculíticas y casi siempre axonales). La presencia de afección del Sistema Nervioso Periférico es muy frecuentemente un signo temprano de la generalización de la enfermedad inflamatoria hacia los vasos o tejidos extravasculares, aunque no representa un predictor independiente de mortalidad. La presencia de neuropatía multifocal progresiva, neuropatía motora, neuropatía de fibras pequeñas y neuronopatía sensitiva debe ser tratada tempranamente y agresivamente con inmunosupresión para limitar la morbilidad. Los tratamientos generalmente deben ser mantenidos por 1 a 2 años y la remisión puede ser posible dentro de los 6 a 12 meses, con tasas variables de recaídas y resistencia al tratamiento.¹La Neuropatía Periférica (NP) es una manifestación común de muchas enfermedades reumatológicas. Dentro de ellas, podemos clasificarlas entre las vasculitis sistémicas necrotizantes y aquellas enfermedades inflamatorias del tejido conectivo con mecanismos de daño sobre el sistema nervioso periférico. Las primeras son enfermedades inflamatorias que dañan primariamente las pequeñas arterias, arteriolas, capilares y vénulas en múltiples órganos incluyendo la *vasa nervorum* del sistema nervioso periférico. Inicialmente pueden presentarse con manifestaciones dentro del Sistema Nervioso Periférico. En las enfermedades inflamatorias del tejido conectivo, la activación de los mecanismos auto inflamatorios generan daño directo en los nervios periféricos, o en las células de soporte por infiltrados celulares destructivos asociados a las cascadas de inflamación. Independientemente del mecanismo de daño, las neuropatías asociadas con la mayoría de las enfermedades reumatológicas se manifiestan en patrones específicos limitados que pueden ser fácilmente reconocibles y relacionables con la enfermedad sistémica subyacente. Existe, sin

embargo, superposición en las características serológicas, electrodiagnósticas y patológicas, así como a su respuesta a la terapia inmunomoduladora.²

Estos “fenotipos” de Neuropatía Periférica (NP) incluyen: Neuropatía multifocal, NP distal sensitiva o sensorimotora, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía craneal, otras neuropatías (polirradiculoneuropatías, plexopatías, neuropatías autonómica, neuropatías sensitivas, neuropatías por atrapamiento) y varían de frecuencia de presentación según la enfermedad sistémica subyacente.³

ARTRITIS REUMATOIDE

La Artritis Reumatoide afecta a un estimado del 1% de la población en general, es la patología más común dentro de las enfermedades del tejido conectivo. La presencia de sintomatología clínica neurológica es baja (12-21%), sin embargo los estudios de electrodiagnóstico ha reportado Neuropatía Periférica (NP) en el 50% hasta el 85% de los pacientes con AR. Y estos pueden estar generalmente acompañados de otros síntomas de vasculitis reumatoide.⁴ Los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad extra-articular, lo cual ocurre en 40% de los pacientes, incluyen: enfermedad mayor de 20 años, títulos elevados de factor reumatoide en suero, disminución de complemento (C3 y/o C4), tratamiento previo por con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (además de hidroxicloroquina y metotrexate), erosiones en articulaciones, evidencia de afección a piel (púrpura, eritema *elevatumdiutinum*, nódulos subcutáneos, *lívedo* reticular, úlceras orales), tabaquismo, y género masculino; características todas relacionadas con enfermedad más agresiva.⁵ Aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con esteroides, aspirina, hidroxicloroquina o metotrexate tienen menor riesgo de desarrollar vasculitis reumatoidea y por lo tanto disminuye el riesgo de presentar NP.

Dentro de los pacientes con AR que presentan NP, aproximadamente 50 a 80% de los casos se presentan con neuropatía gradualmente progresiva, distal,

simétrica, sensitiva pura, o sensitivo motora de carácter axonal. La neuropatía multifocal y/o autonómica es menos común en pacientes con AR que las neuropatías simétricas distales y aquellas por atrapamiento.⁵

Las neuropatías por atrapamiento, siendo la del Nervio Mediano la más común, generalmente se asocian a proliferación sinovial adyacente o tenosinovitis en los sitios frecuentes de compresión, suele ser un hallazgo frecuente en pacientes con AR, hasta en el 70% de los pacientes. El síndrome del túnel tarsal (Neuropatía de Nervio Tibial en el tobillo) es una neuropatía por atrapamiento clásica, aunque menos frecuente, asociada a AR, se detecta en electrodiagnóstico hasta en 13% de los pacientes, da síntomas leves generalmente confundidos con otras causas de dolor en extremidades inferiores en pacientes con AR. El tratamiento en estos casos generalmente suele ser quirúrgico con buenos resultados, y el correcto diagnóstico neurofisiológico es útil para establecer el diagnóstico.¹

Los hallazgos histopatológicos en vasculitis necrotizantes de nervio periférico son similares en neuropatías distales simétricas y neuropatías multifocales asociadas a AR. Dentro de los hallazgos de laboratorio los más comunes incluyen elevación de Factor Reumatoide o anticuerpos anti-CCP, también p-ANCA en aproximadamente 40% de los pacientes y elevación de marcadores inespecíficos de inflamación.⁶

La vasculitis reumatoide es una condición rara, poco estudiada, el uso actual de terapia con inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-a) ha complicado el diagnóstico en algunos casos ya que este ha reportado la presencia de vasculitis asociada. La presencia de vasculitis reumatoide tiende a correlacionarse con la severidad de AR, y en algunos casos con la insuficiencia de inmunosupresión.^{7,8}

NERVIO PERIFERICO

El estudio clínico de las neuropatías de cualquier causa incluyen un adecuado interrogatorio clínico, exploración neurológica exhaustiva, y el complemento con estudios de electrodiagnóstico para establecer el tipo, tiempo de evolución, distribución y en algunos casos la severidad de la neuropatía. Así como el conocimiento detallado de la anatomía y los procesos fisiopatológicos asociados.⁹

La estructura del Nervio periférico incluye fibras desmielinizadas y mielinizadas y sus elementos de sostén. Los axones no mielinizados, están rodeados por las membrana citoplasmática de las células de Schwann, aquellos mielinizados están rodeados de una célula que envuelve varias veces el axón, aislándolo con una membrana lipídica.

Dentro de los mecanismos de daño al nervio periférico, la degeneración axonal es la más frecuentemente encontrada en pacientes con afección vasculítica, está determinada por daño axonal distal y generalmente es de causa metabólica y/o isquemia. Las enfermedades metabólicas sistémicas, exposición a tóxicos y las vasculitis son las causas más comunes de degeneración axonal. Las vainas de mielina pueden sufrir daño junto con el axón ocasionando alteraciones que inician en las regiones más distales. Clínicamente se presenta como una pérdida distal simétrica de la sensibilidad y la función motora de extremidades inferiores que se extiende de manera proximal.

La desmielinización segmentaria (mielinopatía) implica daño en las vainas de mielina o las células de Schwann que recubren a los axones, sin afectar a éstos últimos. Generalmente se relaciona a causas mecánicas con compresión aguda o atrapamiento crónico de los nervios. Y por causas autoinmunes. Clínicamente puede presentar debilidad leve a moderada con poca atrofia y conservación de la temperatura y la sensibilidad al dolor.¹⁰

CLASIFICACIÓN DE ALTERACIONES DEL NERVIIO PERIFÉRICO

Existen múltiples clasificaciones del Patrón de afección a Nervio Periférico de acuerdo al sitio de afección, los nervios afectados, y la distribución de los mismos en la anatomía del individuo.

Las MONONEUROPATIAS se refieren a la afección focal de un nervio único y que generalmente está asociado a un proceso local. Frecuentemente trauma directo, compresión, atrapamiento, lesiones vasculares, compresión neoplásica o infiltración. Los estudios de electrodiagnóstico proporcionan la localización precisa de la lesión, pueden distinguir afección axonal vs desmielinización segmentaria y la presencia o ausencia de cambios generalizados en otros nervios sin manifestaciones clínicas.

Las MONONEUROPATIAS MÚLTIPLES se refieren al daño simultáneo o secuencial de múltiples nervios no contiguos. Con evolución crónica y cuando son confluentes pueden ocasionar debilidad y alteraciones sensitivas clínicamente confundibles con polineuropatías distales.

La POLINEUROPATIA frecuentemente se caracteriza por déficit motor y/o sensitivo simétrico y de predominio distal. Las alteraciones generalmente siguen un patrón dependiente de longitud en distribución de “guante” y/o “calcetín”. Generalmente simétricas, algunas asimétricas pueden ser confundidas con mononeuropatía múltiple confluyente. Y rara vez presentarse con predominio proximal. Es necesario identificar la afección (sensitiva, motora, autonómica), sin embargo tienden a ser déficits mixtos sensitivo-motores con ciertos grados de disfunción autonómica.¹¹

MANIFESTACIONES CLINICAS DE DAÑO A NERVIOS PERIFERICOS

Los síntomas generalmente pueden ser divididos en afección motora, sensitiva y / o autonómica. Se clasifican en síntomas positivos o negativos.

Dentro de la afección motora, los síntomas negativos incluyen debilidad, atrofia, alteraciones de la marcha. Los positivos son los calambres, fasciculaciones, mioquimia, y temblor. Las polineuropatías generalmente tienen síntomas negativos como debilidad distal en extremidades (refiriendo problemas como tropiezos, dificultad para abrir frascos).

Los síntomas sensitivos positivos incluyen sensaciones lancinantes, quemantes, “opresión en banda”. Las parestesias (sensación incomoda espontánea sin estímulo aparente que lo provoque) son el síntoma más común (más del 60% de los pacientes) en neuropatías adquiridas. La Alodinia (percepción de estímulo no doloroso, como doloroso) y la hiperalgesia (hipersensibilidad dolorosa a estímulos nocivos). El dolor neuropático es la expresión máxima de los síntomas sensitivos positivos.

Las manifestaciones autonómicas son útiles para determinar neuropatías específicas, éstas incluyen ortostatismo, alteraciones en la sudoración, intolerancia al calor, disfunción vesical, intestinal o disfunción sexual. Así como interrogatorio dirigido sobre anorexia, saciedad temprana, vómito inexplicable.

La información sobre el inicio de los síntomas, la duración y la evolución debe ser registrada específicamente. El curso (agudo, subagudo, crónico) o la presentación (monofásica, recurrente) son útiles para establecer la evolución.

EVALUACION NEUROFISIOLOGICA DE LA NEUROPATIA PERIFERICA

El diagnóstico electrofisiológico es un complemento indispensable en la evaluación de las neuropatías periféricas, para caracterizar y categorizar el grado de afección

neuropática, confirmar la presencia de las anomalías referidas o encontradas en el examen neurológico, en ocasiones puede identificar lesión de nervios que aún no han presentado manifestaciones clínicas. La debilidad clínicamente manifiesta se encuentra cuando el nervio ha perdido 50% de los axones, sin embargo los estudios ya pueden presentar anomalías.

Los estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN) generan datos objetivos y cuantificables de los nervios tanto sensitivos como motores y sirven para confirmar las alteraciones de nervios periféricos cuando arrojan resultados anormales.

Estudios de Neuroconducción Sensitiva (VCN-S): Son los más útiles para la localización de alteraciones de nervios periférico. Las alteraciones del Potencial de Acción Nervioso Sensitivo (PANS) indican una alteración distal al ganglio de la raíz dorsal. La presencia de PANS reducidos en extremidades superiores e inferiores es un dato confiable de afección a nervio periférico. Pueden encontrarse normales y ser diagnóstico diferencial en otros casos como las neuropatías.

Estudios de Neuroconducción Motora (VCN-M): Las alteraciones se observan en el Potencial de Acción Muscular Compuesto (PAMC), la disminución de éste puede ser dato de afección a nervio periférico sin embargo es menos específico que las alteraciones en los PANS. Otros hallazgos como las alteraciones en las latencias distales, la velocidad de conducción nerviosa, la dispersión temporal o los bloqueos de la conducción y anomalías de las respuestas tardías pueden ser útiles en la caracterización de las patologías de nervio periférico.

El estudio estándar de velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva sirve para categorizar la distribución de nervios afectados, ya sea confirmando las manifestaciones clínicas y/o identificando alteraciones sutiles en otros nervios para caracterizar ciertos patrones específicos: Simétrico distal, polirradiculoneuropatías, mononeuropatías múltiples.

Pueden caracterizarse también los 2 patrones más comunes fisiopatológicos de daño: ya sea desmielinización primaria o pérdida axonal primaria o una combinación de ambos:

DAÑO AXONAL

Es el hallazgo más común, se usa para describir el efecto neto de la degeneración axonal independientemente de la causa. Las manifestaciones en el estudio de electrodiagnóstico son la reducción de las amplitudes de los PAMC y los PANS, con preservación relativa de las velocidades de conducción nerviosa (VCN).

DAÑO DESMIELINIZANTE

La desmielinización distal severa puede manifestarse también con disminución de las amplitudes de PAMC y PANS e incluso la ausencia de los mismos. La alteración más común es la disminución de las VCN así como la prolongación de las latencias distales. El bloqueo de la conducción nerviosa se define como la falla del potencial de acción de propagarse a través de un axón estructuralmente íntegro. ¹²

CARACTERISTICAS NEUROFISIOLOGICA		
Hallazgos	Axonal	Desmielinizante
Reducción de PANS*	+++	+
Reducción de PAMC**	+++	+
Bloqueo de la conducción / Dispersión temporal	-	+
Latencia distal prolongada	+/- (leve)	+++
Reducción de la VCN***	+/+ (leve)	+++
*Potencial de Acción Nervioso Sensitivo **Potencial de Acción Motor Compuesto ***Velocidad de Conducción Nerviosa		

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, comparativo, prospectivo, analítico. Durante Enero de 2015 a Diciembre de 2015, seleccionando pacientes del Servicio de Reumatología con diagnóstico de Artritis Reumatoide con el objetivo de documentar y comparar la presencia y tipo de neuropatía, mediante estudio neurofisiológico de conducción nerviosa, en pacientes con síntomas de afección a nervio periférico (dolor, debilidad, parestesias) y en aquellos que no presentaran dichos síntomas.

Un total de 30 pacientes con Artritis Reumatoide fueron incluidos en el estudio siendo 15 pacientes con sintomatología neurológica de afección a nervio periférico y 15 pacientes asintomáticos.

Se excluyeron a pacientes con diagnóstico agregado de Diabetes Mellitus, hipotiroidismo y síndromes de superposición, así como aquellos que se negaron a participar en el estudio neurofisiológico.

Documentamos las características demográficas, el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia y tipo de sintomatología.

Se realizó, previo consentimiento informado, estudio Neurofisiológico (Neuroconducción Motora y Sensitiva de las 4 extremidades) en el departamento de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza.

El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva, Chi cuadrada

3. RESULTADOS

3.1 Características generales de los pacientes y grupos de estudio

Se incluyeron en el presente estudio un total de 30 pacientes con artritis reumatoide de los cuales, 15 pacientes tenían sintomatología neurológica y 15 pacientes no tenían sintomatología neurológica. La edad, el porcentaje de masculinos y femeninos, el tiempo de diagnóstico de la AR y las comorbilidades de los pacientes con y sin síntomas neurológicos se presentan en la Tabla 1.

Característica	Con síntomas neurológicos (n=15)	Sin síntomas neurológicos (n=15)	Valor de p
Edad (años)	50.4 ± 8.4	44.3 ± 13.1	0.146
Género % (masculinos/femeninos)	13.3/86.7	73.3/26.7	0.361
Tiempo de diagnóstico de AR (meses)	3.8 ± 2.6	4.0 ± 5.2	0.944
Comorbilidades (%)	0	0	1.0

3.2 Tratamiento de los pacientes por grupos de estudio

El 100% de los pacientes del grupo sin síntomas neurológicos recibía tratamiento para la AR, mientras que solo el 40% del grupo con sintomatología neurológica se encontraba bajo tratamiento para la AR ($p=0.003$, X^2).

El tratamiento recibido por los pacientes con síntomas neurológicos y sin síntomas neurológicos se presenta en la Tabla 2. Aunque existen diferencias leves de la frecuencia de uso de los diferentes fármacos y esquemas entre grupos, no fueron

significativos, por lo que la presencia neuropatía no parece asociarse el uso de algún fármaco o esquema.

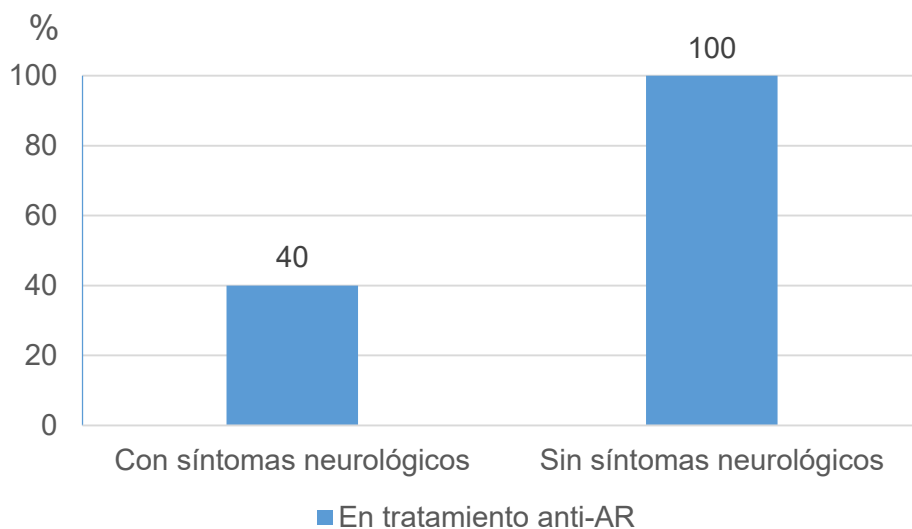


Figura 1. Porcentaje de pacientes en tratamiento anti-artritis en ambos grupos ($p=0.003$, χ^2).

<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Con síntomas neurológicos (n=15)</i>	<i>Sin síntomas neurológicos (n=15)</i>	<i>Valor de p</i>
Metotrexate (%)	0.0	25.0	0.682
Leflunomida, metotrexate y cloroquina (%)	16.7	12.5	
Metotrexate y cloroquina (%)	16.7	25.0	
Leflunomida (%)	16.7	12.5	
Otro (%)	50.0	25.0	

3.3 Sintomatología neurológica de los pacientes por grupos de estudio

El 100% de los pacientes del grupo con síntomas neurológicos tenía parestesias, el 80% tenía dolor y el 6.7% debilidad. Mientras que, en el grupo sin síntomas neurológicos el 0% tenía parestesias, el 20% presentaba dolor y el 0% debilidad (Figura 2). El dolor era de características no neuropáticas.

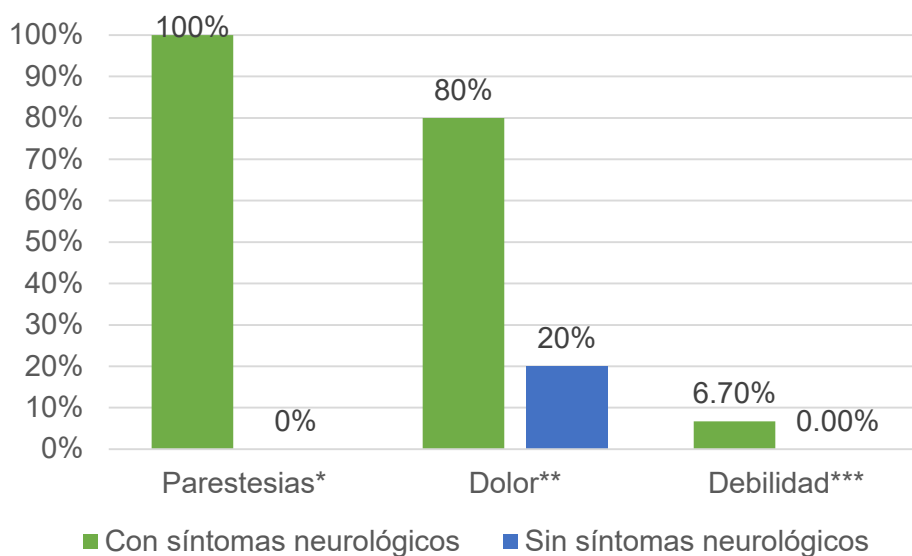


Figura 2. Sintomatología neurológica en ambos grupos (*p=0.000; **p=0.001; p=0.309, χ^2).

3.4 Resultados de la evaluación de neuroconducción sensitiva y motora; patrones de neurofisiológicos de afección

En la Tabla 3 se presentan los resultados del estudio de neuroconducción motora (VCN-M) y en la Tabla 4 de neuroconducción sensitiva (VCN-S) en ambos grupos.

De acuerdo a los estudios de VCN-M, en el nervio peroneo la frecuencia de polineuropatía axonal fue de 33.3% en pacientes con síntomas y de 0% en pacientes sin síntomas (p=0.028, χ^2). La neuropatía desmielinizante bilateral fue

más frecuente en pacientes con síntomas que sin síntomas sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa; tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia de polineuropatía en nervios tibial y cubital (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados del estudio de neuroconducción motora (VCN-M)

Nervio evaluado/ Resultado	Con síntomas neurológicos (n=15)	Sin síntomas neurológicos (n=15)	Valor de p
Tibial			
Normal (%)	83.3	91.7	0.537
Polineuropatía axonal (%)	16.7	8.3	
Peroneo			
Normal (%)	66.7	100	0.028
Polineuropatía axonal (%)	33.3	0	
Mediano			
Normal (%)	58.3	64.3	0.412
Polineuropatía axonal (%)	8.3	21.4	
Neuropatía desmielinizante bilateral (%)	33.3	7.7	
Cubital			
Normal (%)	91.7	92.9	0.910
Polineuropatía axonal (%)	8.3	7.1	

Con base en los estudios de VCN-S, el 28% de los pacientes con síntomas neurológicos presentó datos compatibles con polineuropatía axonal del nervio sural y el 100% de los pacientes sin síntomas tuvieron un estudio de VCN-S normal ($p=0.037$, χ^2). La neuropatía desmielinizante bilateral fue más frecuente en pacientes con síntomas que sin síntomas sin una diferencia estadísticamente

significativa; tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia de polineuropatía en nervios tibial y cubital (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados del estudio de neuroconducción sensitiva (VCN-S)

Nervio evaluado/ Resultado	Con síntomas neurológicos (n=15)	Sin síntomas neurológicos (n=15)	Valor de p
Sural			
Normal (%)	71.4	100	0.037
Polineuropatía axonal (%)	28.6	0	
Mediano			
Normal (%)	83.3	92.9	0.537
Polineuropatía axonal (%)	8.3	7.1	
Neuropatía desmielinizante bilateral (%)	8.3	0.0	
Cubital			
Normal (%)	100.0	100.0	1.000
Polineuropatía axonal (%)	0.0	0.0	

3.5 Prevalencia y subtipos de neuropatía entre los pacientes

En los grupos sin y con sintomatología neurológica el 64.3% y 53.3%, respectivamente tuvieron estudios de neuroconducción normales; y el restante 35.7% y 46.7% tuvieron algún tipo de neuropatía.

El tipo de neuropatía en pacientes sin y con sintomatología neurológica fue polineuropatía axonal en 7.1% y 6.7%, neuropatía desmielinizante bilateral del nervio mediano en 14.3% y 26.7%, mononeuropatía axonal motora en el

7.1% y 0%, y mononeuropatía axonal motora en el 7.1% y 13.3%, respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de cada tipo de neuropatía en pacientes con y sin síntomas neurológicos

Tipo de neuropatía	Con síntomas neurológicos (n=15)	Sin síntomas neurológicos (n=15)	Valor de p
Sin neuropatía (%)	64.3	53.3	0.731
Polineuropatía axonal (%)	7.1	6.7	
Neuropatía desmielinizante bilateral del mediano (%)	14.3	26.7	
Mononeuropatía múltiple axonal motora (%)	7.1	0.0	
Mononeuropatía axonal motora (%)	7.1	13.3	

No se encontraron diferencias en la frecuencia de neuropatía según el tipo de tratamiento utilizado ni según el tiempo de evolución de la AR, dado que la mayoría de los pacientes incluidos padecían AR de reciente diagnóstico.

4. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontró una prevalencia de neuropatía ligeramente mayor en pacientes con AR con sintomatología neurológica (parestesias, dolor, debilidad) que en aquellos sin sintomatología neurológica. Es decir, un alto porcentaje de pacientes que no manifiestan síntomas neurológicos, presenta alteraciones en estudio neurofisiológicos (neuroconducción sensitiva y motora), que no necesariamente están relacionados a documentarse como actividad de la enfermedad, de acuerdo a lo reportado por diversos autores.^{13,17}

La frecuencia de neuropatía encontrada en el presente estudio en pacientes con AR (35.7-46.7%) es igual o más alta que la reportada en otros estudio, eso quiere decir que muchas veces, se tiende a desestimar algunos síntomas vagos, en este caso, parestesias, dolor, y/o a confundirlos con sintomatología propia de la enfermedad, lo cual tiende a ser tratado más como una consecuencia que como un dato previo de activación. En estudios como el de Biswas et al., quienes encontraron una prevalencia de neuropatía de 39.19% en pacientes con AR, o como el de Nadkar y cols., quienes reportaron una frecuencia de 32.2%.^{13,14}

Por su parte, Aneja et al. (2007) encontraron una prevalencia de neuropatía periférica de 37.87% en su estudio, mientras que Dani et al. (2005) encontraron neuropatía subclínica en 50% de los pacientes.^{15,16} Es importante señalar, que en algunos casos, la presencia de afección de tipo axonal, con daño directo a los nervios, puede estar relacionado con procesos inflamatorios propios de la enfermedad, que no necesariamente llegan a manifestar sintomatología clásica de Artritis Reumatoide, sin embargo esto puede ser un dato temprano de actividad inflamatoria, y el tratamiento oportuno podría redundar en menor daño a órgano blanco relacionado a Artritis Reumatoide. La documentación y semiología adecuada puede ayudar a diferenciar ciertas manifestaciones como parestesias y dolor, e identificarlas prontamente como afección a nervio periférico.

La neuropatía del nervio mediano con afectación motora fue la más común en el presente estudio, en consonancia con lo reportado en la literatura;¹ mientras que la neuropatía con afectación sensitiva fue más común en el nervio sural. Esto puede estar relacionado, no sólo a cambios inflamatorios, se ha reportado que las alteraciones morfológicas relacionadas a deformidad por artritis reumatoide pueden incrementar el riesgo de neuropatías por compresión. Los nervios más fácilmente afectados, generalmente por daño directo, son aquellos superficiales y de menor calibre, en este caso, la neuropatía de nervio sural, suele tener pocas manifestaciones clínicas y tiende a pasar desapercibida. Sin embargo la alta incidencia puede estar en relación a actividad subclínica.

Dado que la neuropatía subclínica afecta a 4 ó 5 de cada 10 personas y es casi tan alta en pacientes sin síntomas neurológicos que con síntomas neurológicos, es importante tener un alto grado de sospecha clínica y en ocasiones puede ser recomendado realización de estudio neurofisiológico para documentar la presencia de la misma, esto puede ser importante , principalmente en aquellos pacientes que persisten con sintomatología a pesar de manifestar datos de inactividad en los marcadores habituales de AR. Ya que estos síntomas pueden a la larga ser causa de discapacidad y alto impacto en la calidad de vida.¹ Incluso, en pacientes con reciente diagnóstico, ya que la presencia de neuropatía se puede encontrar en cualquier momento de evolución de la AR.¹⁸

Si bien no se encontraron diferencias en la prevalencia de neuropatía periférica según el tipo de tratamiento farmacológico empleado, algunos de los fármacos utilizados para el manejo de la AR entre los pacientes, como la leflunomida, D-penicilamina y el metrotexate, se ha encontrado asociados al desarrollo de neuropatía periférica al parecer por competencia con piridoxina.^{19,20,21} De manera, que los pacientes que utilizan leflunomida, D-penicilamina y/o metrotexate podrían beneficiarse incluso más que los demás, de la suplementación de piridoxina.²²

5. CONCLUSIONES

La prevalencia de neuropatía periférica, corroborada por estudio neurofisiológico, en pacientes con AR con y sin síntomas neurológicos es alta, y no está relacionada al tiempo de evolución de la enfermedad; por lo que es fundamental el tamizaje de neuropatía mediante estudio neurofisiológico de neuroconducción sensitiva y motora, con la finalidad de ofrecer un tratamiento oportuno, documentar datos de actividad de la enfermedad y evitar así mayor deterioro funcional del paciente, así como disminuir el impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

El sitio más frecuente de afectación de nervios motores fue el nervio mediano y de afectación sensitiva el nervio sural.

Los subtipos de daño neuronal más frecuentes fueron: neuropatía desmielinizante de nervio mediano en forma bilateral y mononeuropatía axonal motora.

Debería valorarse la utilidad de piridoxina o antineuríticos para prevenir la presencia de neuropatía en pacientes con AR, y evaluar a largo plazo el posible impacto sobre el funcionamiento y la calidad de vida del paciente.

6. REFERENCIAS

1. Hatten R, Russel C, Peripheral Neuropathies of Rheumatologic Disease and Gluten-Related Disorders. *Semin Neurol* 2014;34:413-424.
2. Pascuzzi R. M. Peripheral Neuropathy. *Med Clin N Am* 2009;93: 317-342
3. Bhattacharyya S, Helfgott S. Neurologic Complications of Systemic Lupus Erythematosus, Sjören Syndrome and Rheumatoid Arthritis. *Semin Neurol* 2014;34:425
4. Milovslavsky E, Cho T. Clinical approach to Neurorheumatology. *Semin Neurol* 2014; 34: 371-377.
5. Agarwal V, Singh R, Wiclaf et al. A clinical electrophysiological and pathological study of Neuropathy in Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (7): 841-844.
6. Hickey M, Mandakolathur M. Laboratory testing in Neurorheumatology. *Semin Neurol* 2014; 34:378-385.
7. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson E L, Warrington KJ. Vasculitis Associated with rheumatoid arthritis: A case control study. *Rheumatology* 2014;53(5): 890-899.
8. Graves D, Vernino S. Immunotherapies in Neurologic Disorders. *Med Clin N Am* 2012;96: 497-523.
9. Albani G, Rayaglia S, Cavagna L, Caporali R, Montecucco C, Mauro A. Clinical and electrophysiological evaluation of peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *J. Peripher Nerv Syst* 2006;11(2):174-175
10. Daroff R. B. Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta John C. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6ta Ed. 2012.
11. Barohn R, Amato A. Pattern-Recognition Approach to Neuropathy and Neuronopathy. *Neurol Clin* 2013;31:343-361
12. Ross M. A. Electrodiagnosis of Peripheral Neuropathy. *Neurol Clin* 2012;30: 529-539.

13. Biswas M, Chatterjee A, Ghosh SK, Dasgupta S, Ghosh K, Ganguly PK. Prevalence, types, clinical associations, and determinants of peripheral neuropathy in rheumatoid patients. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011; 14(3):194-7.
14. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, Chhugani SJ, Idgunji SS, Iyer S, Borges NE. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2001; 49:217-20.
15. Aneja R, Singh MB, Shankar S, Dhir V, Grover R, Gupta R, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol.* 2007;2:47–50.
16. Dani K, Ramachandran R, Capell HA, Madhok R. Neuropathies in the rheumatoid patient: A case of the heavy hand. *Scott Med J.* 2005;50:125–6.
17. Bharadwaj A, Haroon N. Interstitial lung disease and neuropathy as predominant extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2005; 11(10):CR498-502.
18. Aneja R, Singh MB, Shankar S, Dhir V, Grover R, Gupta R, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol.* 2007;2:47–50.
19. Metzler C, Arlt AC, Gross WL, Brandt J. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(12):1798-800.
20. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs.* 2003; 63(15):1549-63.
21. Pool KD, Feit H, Kirkpatrick J. Penicillamine-induced neuropathy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1981; 95(4):457-8.
22. Vukelja SJ, Baker WJ, Burris HA 3rd, Keeling JH, Von Hoff D. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with taxotere. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(17):1432-3.

7. ANEXOS

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
AR	Artritis Reumatoide
LGS	Ley General de Salud
PAMC	Potencial de Acción Muscular Compuesto
PANS	Potencial de Acción Nervioso Sensitivo
NP	Neuropatía Periférica
TNF-a	Factor de Necrosis Tumoral alfa
VCN-M	Neuroconducción Motora
VCN	Conducción Nerviosa
VCN-S	Neuroconducción Sensitiva
VCN	Velocidades De Conducción Nerviosa

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Características generales de los pacientes	15
Tabla 2	Tipo de tratamiento anti-reumático administrado a los pacientes	16
Tabla 3	Resultados del estudio de neuroconducción motora (VCN-M)	18
Tabla 4	Resultados del estudio de neuroconducción sensitiva (VCN-S)	19
Tabla 5	Prevalencia de cada tipo de neuropatía en pacientes con y sin síntomas neurológicos	20

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Porcentaje de pacientes en tratamiento anti-reumático en ambos grupos ($p=0.003$, χ^2).	16
Figura 2	Sintomatología neurológica en ambos grupos (* $p=0.000$; ** $p=0.001$; $p=0.309$, χ^2).	17